

## Polarography による 癌 反 應 (第18報)

主としてその鑑別診断に関する研究

VII. 全篇の総括, 考按並びに結論

佐 藤 良 二

札幌医科大学内科学教室 (指導 滝本教授・和田教授)

### Cancer Reaction by Means of Polarography (XVIII)

#### Studies on the Differential Diagnosis of the Reaction

#### VII. Summary of the Preceding Six Reports, Discussion and Conclusions

By

RYOJI SATOH

Department of Internal Medicine, Sapporo University of Medicine  
(Directed by Prof. S. TAKIMOTO & Prof. T. WADA)

癌の早期診断就中深在性癌のそれは初期に特異且つ顕著な症状を欠くことが多いため極めて困難である。今日までに発表された癌反応は枚挙に遑ないほどであるが、その大部分が早期診断的価値に乏しく、且つ特異性が低く、非特異的反応のそりをまぬかれないものが多い。

しかも従来の癌反応において非特異的反応を除外する試みは殆ど行われておらず、僅かに悪性腫瘍間の特異性について中川・高杉<sup>1)</sup>により Lehmann-Facijs 反応の追求が行われたに過ぎない。

私は臨床的に極めて優秀な成績を収めた血清ポーラログラフ (以下「ポ」と略す) 癌反応について、癌、炎症間の鑑別診断を企図してこれまで得た成果を逐次札幌医学雑誌、北海道医学会総会、日本内科学会、日本消化機病学会、日本癌学会等において発表してきたが、ここに実験の一応の完結をみたので、これ等の成績をもとに総括的な考按並びに結論を行いこの方面に関する研究の一助に資したい。

#### 総 括

1) Knüchel<sup>2)</sup>の発表せるメタノール分割法の原理を応用して、健康者並びに癌及び炎症血清につき各種メタノール濃度の分割資料を「ポ」的に比較検討し、本法の非特異的反応としての癌以外の疾患との鑑別を企図したが、癌及び炎症間において次の諸点を明らかにし得た。即ち

i) メタノール 74% 分割の沈澱部分について第1波は炎症群において明かに癌群より高い波高を示し、この平均値の差は推計学的にも有意であることが立証された。即ちい換えると、「ポ」的に癌及び炎症血清間にはそのメタノール 74% 沈澱部分の第1波によつて鑑別の可能性が考えられる。

ii) 73% 分割では沈澱部分は第1, 2波とも炎症群の方が波高が高いが、推計学的には有意と認め難い。

iii) 75% 分割については第1, 2波とも波高からは癌及び炎症間に有意な差異は認められない。

iv) 上清部分は各分割とも平均値の差はかなり大であるが、推計学的には分布不均一で有意とはいへない。

2) しかるにその後の追試では臨床応用上かなりの変動が認められたので、種々検討を加えた結果私の考案した 60% メタノール法が最も安定であることが分つた。即ち本法によれば、

1) 中川・高杉: 東京医新誌 2859, (昭8); 2849, (昭8); 日本病理誌 25, 508 (昭10).

2) Knüchel: Z. exper. Med. 116, 6 (1951).

i) 癌の場合は健康者に比してむしろ波高は低い。

ii) 炎症の場合には健康者よりもその波高は高く、その関係は癌の場合と全く対蹠的である。

即ち濾液反応では共通に正常棄却上界を越え、陽性を示す癌及び炎症の両者について 60% メタノール法を行うと、癌では低く、炎症では高く、明瞭に両者を鑑別し得る。

3) さらに 60% メタノール法による結果を単に波高を計測する方法によらず、極力実験条件に支配されることをさけて濾液反応との間に指数を求めることを考案し、下記の如き計算式を用いて、SM 指数と呼称した。

$$\text{濾液反応} \left( \frac{W_I + W_{II}}{2} \right) \times \frac{100}{50} \times K = \text{SM 指数}$$

$$\text{60\% メタノール法} \left( \frac{W_I + W_{II}}{2} \right)$$

但し  $W_I$ : 第 1 波の波高

$W_{II}$ : 第 2 波の波高

$\frac{100}{50}$ : 分流器感度

$K$ : 恒数

即ち健康者につき濾液反応と、60% メタノール法とを行ない、おのおの第 1、及び第 2 波の波高の中間値を用いて、SM 指数がほぼ 1.00 になる如き恒数 ( $K$ ) を求め、この恒数を用いて癌及び炎症例について比較検討した結果は

i) 癌例においては指数は正常例の棄却上界より圧倒的に高く、

ii) 炎症例についてはほぼ正常棄却上界以内にあり、ここにおいて明瞭に癌と鑑別される。

4) 次に動物実験上ラットの吉田肉腫移植とテレピン油による実験的腹膜炎の両者について、50% メタノール法及び SM 指数の特に「ボ」濾液反応の陽性化に伴う推移について調査した。

i) 血清濾液反応は吉田肉腫並びにテレピン油腹膜炎ともに 24 時間目より陽転したが、波高の上では鑑別上の対象となる特異な所見は認め難い。

ii) 次に 60% メタノール法によると、吉田肉腫腹腔内移植時には 24 時間目より第 1、2 波ともに低下を来したが、これに反しテレピン油腹膜炎では必ずしも低下せず、むしろ僅かながら上昇傾向が認められる。

iii) さらにこれらの関係を SM 指数として観察すると、48~72 時間値について悪性腫瘍では高く、炎症では低く、明かにその間の鑑別が可能である。

5) かかる顕著な差異は一体如何なる機序に基づくか、先ず「ボ」濾液反応陽性を示す癌及び炎症患者の中、SM 指数により明瞭に鑑別された例についてその臨床成績を比

較検討し、特に 60% メタノール法及び SM 指数との関連について調査したが、

i) 赤血球沈降速度との間には直接の関連は認められない。

ii) 発熱の有無との間にも明瞭な関係は認められない。

iii) 貧血とは或る程度関連が認められる。即ち 60% メタノール法の波高の低下する場合には貧血の程度が強く、逆に波高の高い場合には貧血はあつても弱い。また SM 指数についても同様指数 1.00 附近のものは貧血はあつても弱く、指数の大きい場合には貧血の程度が強い。

iv) 白血球数とは無関係である。

v) 血清蛋白量との関係は、癌患者について 60% メタノール法の波高の低い場合を波高の特に高い炎症患者と比較すると、前者では圧倒的に低蛋白血症を有するものが多く、一応の関連が推測されるが、全面的に血清蛋白量の減少が波高の低下に随伴しているとは限らない。即ち単に血清蛋白量のみについてみると、必ずしも 60% メタノール法の成績に関与しているとは考えられない。

6) そこで更に詳細に 60% メタノール法及び SM 指数と血清蛋白分層との関係について健康者及び癌並びに炎症患者血清について追求した。

i) キエルダール法によるアルブミン・グロブリン比の上では癌、炎症とも一様の傾向を示し、鑑別拠点として特別の関係は認められない。

ii) 電気泳動的にみた血清蛋白分層の変動からは、癌患者ではアルブミン濃度の減少が比較的著明であるが、グロブリン各分層の上では大体癌及び炎症例共通の消長を示し特異な変化は認められない。

iii) 血清グルコサミン含量の上からも両者ともに増加を示すが、その間に差異は認め難い。

iv) 60% メタノール分割濾液の定性反応からも質的な差異は認め難い。

7) 最後に「ボ」の指数判定法としてすでに発表されている Protein-Index<sup>3)</sup> 及び Blood-Index<sup>4)</sup> について追試検討し、鑑別診断上の価値を調査したが、両者ともこの目的には何ら価値を認め得なかつた。

## 考 按

以上の知見を一括して考察を加えてみたい。

第 1 篇と第 2 篇の実験において、私は癌及び炎症疾患を「ボ」的に鑑別する方法を種々試み、60% メタノール法が臨牀的に用いて最も安定高率であることを確認した。

即ち「ボ」濾液反応においては癌及び炎症疾患の両者を区別することは困難であるが、60% メタノール法 或いは

3) Müller & Davis: J. Biol. Chem. 159, 667 (1945).

4) Butler: Brit. J. Cancer 5, 225 (1951).

Müller<sup>3)</sup> の Protein-Index にヒントを得た SM 指数によると癌及び炎症間の鑑別が可能であり、しかも癌の場合には指数が概して悪性度と平行して増大するようである。即ち血清「ボ」癌反応は Brdicka<sup>5)</sup>, Waldschmidt-Leitz & Mayer<sup>6)</sup> Wedemyer<sup>7)</sup>, Albers<sup>8)</sup> Winzler & Berk<sup>9)</sup> 及び当教室の成績<sup>10)</sup> でも他の癌反応に比して割合陽性率が高く、且つ教室の柴田<sup>11)</sup>の研究では他の反応に比べて早期診断的価値を有するとされているが、その非特異性は他分に洩れず本法の最大欠陥とされていた。私の提案した SM 指数法はこの点において本法の癌反応としての価値をさらに高め得たものと信ずる。

しかればかかる鑑別法が如何なる機序或いは根拠に基づいて成立するものであるかが当然問題である。このことと関連して「ボ」法の本態に関して 2, 3 文献上に考案を試みると、先ず Waldschmidt-Leitz<sup>2)</sup> は癌血清蛋白の SH 活性度の低下から考えを展開して「ボ」濾液物質中の S に注目し、「ボ」濾液を透析してズルホサチル酸を除き、低濃度からするアルコール分割法により 66% 以上になると、炎症患者では S は認められるが、癌患者では認められないと報告してその鑑別の可能性を説いているが、その後未だ結論的な報告に接していない。また濾液反応そのものの癌反応としての本態については Brdicka<sup>13)</sup> は癌により形成された異種蛋白が抗酵素によつて分解されたものが与えるのであろうとし、Wedemyer & Dant<sup>7)</sup> 及び Rush<sup>14)</sup> 等はペプシン変性法を中心に検討して血清アルブミンの関与を説き、Wenig<sup>15)</sup> 及び Schmidt<sup>16)</sup> 等はグロブリンが主役を演ずると発表している。本邦でも笹井<sup>17)</sup> は低蛋白血症の一要因であることと同時に、より本質的な条件として A/G の変化、即ち血清蛋白質の質的並びに量的変動をとりあげている。特に最近 Winzler<sup>18)</sup> 等はムコプロティンを単離してこれがその本態であることを指摘し、同時に癌、炎症間の差異は認められず、これら病的ムコプロティンは健康正常人血清中のそれが増加したにすぎないと称している。

私も大体これを追試して濾液物質の本態は一応血清ムコプロティンないしムコイド体と密接な関係があることを認めたが、これらの特異性についてはなお大いに疑義を有しているものである。即ち病態生理学的に自ら異なる癌

及び炎症の反応所産としてこれ等ムコプロティンないしムコイド体が血清内に増量すると考えれば、その間に何等かの差異点があることは容易に推測されるところである。この点特に教室の東等<sup>20)</sup> は私の「ボ」的研究と平行して、血清と全く「ボ」的に共通性質を有する癌及び炎症尿ムコイドについてこれを免疫血清学的に研究し、それぞれの特異性を認め得た点は注目し得るものである。

ともあれ 60% メタノール法では癌と炎症の「ボ」的態度が相反し、SM 指数として算出するときに明瞭にこれ等の区別が出来るのであるが、そのこととかかるムコプロティンの特異性の間には何らかの関連がありはしまいかとも推測される。これ等の解明法は今日の段階では不可能に近いので先ず私は 2, 3 臨床成績の上から間接的に手懸りを得んとして調査を進めた。即ちその結果は第 4 篇記載の如く赤血球沈降速度、発熱の有無、及び白血球数等との間には直接の関連は認められないが、貧血とは或る程度関連を認めたのである。この関係が何を意味するかについて、貧血起因子と 60% メタノール法による「ボ」活性因子との間に直接関係があるかどうかは不明であるが、もしありとすれば悪液質現象に対するこれ等活性因子のもつ意味も考えてみなければならぬ。また同時に失血に伴う単純な低蛋白現象の諸相を追求する必要もあろうと考えるが、その結論は今後に俟ちたい。

しかしここで蛋白液の変化を中心にしてかかる癌、炎症間の相違を招来する因子は血清中に含まれる何物かによるものとして当然その詳細な追求が必要と考えた。即ち第 4 篇記載の如く単に血清蛋白量のみからは殆ど相違が認められない。また第 5 篇記載の如くキエルダール法による A/G との関係も癌、炎症ともに同一傾向を示し、これらの鑑別拠点とはなり得ない。またさらに電気泳動的に血清蛋白分層の変動を追求した結果、グロブリンの各分層には癌及び炎症間に特異な差異は認められないが、アルブミン濃度はこの場合の癌患者がすべて著明な減少を示した。即ち癌に伴う低アルブミン血生起なる現象が 60% メタノール濾液内の「ボ」活性低下に関与するものと考えられ、このことは直ちにペプシン法について Wedemyer<sup>7)</sup> 等がアルブミンの関与を説くところを想起させるものである。しかし

- 5) Brdicka: Nature 139, 330, 1020 (1937).
- 6) Waldschmidt-Leitz u. Mayer: Z. physiol. Chem. 261, 1 (1939).
- 7) Wedemyer: Z. Krebsforsch. 49, 10 (1939).
- 8) Albers: Biochem. Z. 306, 236 (1940).
- 9) Winzler & Burk: J. Nat. Cancer Inst. 4, 417 (1944).
- 10) 柴田外: 札幌医誌, 3, 161 (1952).
- 11) 柴田: 札幌医誌, 7, 129 (昭 29).
- 12) Waldschmidt-Leitz: Angew. Chem 51, 324 (1938).

- 13) Brdicka: zit. n. "POLAROGRAPHY", KOLTHOFF, 864 (1952).
- 14) Rush: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 44, 362 (1940).
- 15) Wenig: Biochem. Z. 295, 405 (1938).
- 16) Schmidt: Biochem. Z. 306, 167 (1940).
- 17) 笹井: 化研報告 21, 26 (1950); 22, 62 (1950); 24, 48 (1951).
- 18) Winzler et al.: J. Clin. Invest. 27, 609 (1948).
- 19) 佐藤他: 札幌医誌 4, 359 (1953).
- 20) 東・鎌田: 札幌医誌 4, 355 (1953).

ながらもアルブミン減少のみが支配的な理由であるならば本法応用範囲の上で、一層とこれが癌に特異的なものと解し得ない憾みをのこすものであるが、この点についてはこれまで単純な低蛋白症の多くに癌の場合と異なつた結果を経験しているので詳細は今後に譲るとしても、一応血清内の低アルブミンに伴うさらに下分層の変化によるものと解釈したい。しかし 60% メタノール法とムコプロティンとの関係を考へて調査した血清グルコサミン含量、或いは 60% メタノール法濾液について行つた各種蛋白定性反応の範囲では本質的な異同は認められなかつた。

即ちこれまで私の行つた調査範囲では単に血清アルブミン濃度の減少なる事実が手懸りをなす以外、「ポ」的に主役を演ずる病的所産の因子分析は今日なお全く不明である。かりに最近 Selye<sup>21)</sup> 等が炎症機序の説明に際して細胞破壊による中間代謝産物の刺激過程までもその原因に含めて考へているが、癌を主とする悪性腫瘍も正しくこの範疇においては広義の炎症機序としての生体反応に含められることもあり得よう。いいかえるとこれまで幾度も繰返してきたことではあるが、「ポ」反応等癌及び炎症疾患の両者を通じ非特異的に共通態度を示す場合があり、そのよつて来るところがこの現象による生体内反応終末産物の近似性によると考えられる場合もあり得よう。またさらにその終末産物も詳細を追求すれば、それぞれ特異な微細構成因子の相違を有すると云うことも考へ得るが、その詳細は今後

の研究に俟たなければならない。要するに私はこの鑑別の拠点としてアルブミン濃度差と、これを招く血清蛋白組成内のさらに微細な変化を予想するにとどまつたが、何れにしても本法のこれまでの動物実験（第 3 篇記載）並びに臨床実験に基づく知見によれば、臨床的に SM 指数の果す役割は極めて大きいものとする。

## 結 論

以上の研究成績より

1) 臨床的に優秀な癌反応としての「ポ」法について非特異的の反応としての炎症反応を除外し得る SM 指数なるものを考案して、その臨床的及び動物実験上の価値を確認した。

2) SM 指数の本態を究明するために 60% メタノール法について種々検討した結果、癌患者血清蛋白のアルブミン濃度の減少と、これに伴うその他何らかの微細な変化が主役を演ずるものの如くである。

3) Müller の Protein-Index<sup>22)</sup>, Butler の Blood-Index<sup>23)</sup> についてそれぞれの臨床的価値を認めたが、SM 指数にみられる如き鑑別診断的価値は認められなかつた。

(昭和 29. 8. 24 受付)

## Summary

In an attempt to render the polarographic test more specific for cancer, various fractions of cancerous and inflammatory sera were examined with methanol of different concentrations.

Results obtained were as follows:

1) Filtrate waves of cancerous sera with 60% methanol were found to be lower than those of normal and inflammatory sera, suggesting the possibility of clinical application of the reaction for differential diagnosis of cancer from other inflammatory diseases.

2)

$$\frac{\text{Sulfosalicylic acid filtrate test} \left( \frac{W_I W_{II}}{2} \right)}{60 \% \text{ methanol filtrate test} \left( \frac{W_I W_{II}}{2} \right)} \times \frac{100}{50} \times K$$

$W_I$ : First wave height of polarogram

$W_{II}$ : Second wave height of polarogram

$\frac{100}{50}$ : Ratio of galvanometer sensitivities

K: Constant, which should be suitably chosen from normal bodies so that the index calculated is approximately 1.0.

21) Selye: "Mechanism of Inflammation" (1953).

The above index increases the readability of the polarographic test since regardless of the variation of the wave heights in various conditions cancer indices were far above 1.8 while in the case of inflammatory diseases the indices were far below 1.5.

3) The cause for the above difference is attributed to hypoalbuminemia though the mechanisms have not been determined as yet.

(Received Aug. 24, 1954)